

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2003年 4月21日
Date of Application:

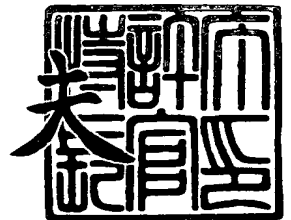
出願番号 特願2003-116362
Application Number:
[ST. 10/C]: [JP 2003-116362]

出願人 高エネルギー加速器研究機構長
Applicant(s): 独立行政法人産業技術総合研究所

2003年12月 9日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井 康



出証番号 出証特2003-3102022

【書類名】 特許願

【整理番号】 P202060KE

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 B25J 7/00

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市大穂 1 番地 1 高エネルギー加速器研究
機構内

【氏名】 若槻 壮市

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市大穂 1 番地 1 高エネルギー加速器研究
機構内

【氏名】 平木 雅彦

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市大穂 1 番地 1 高エネルギー加速器研究
機構内

【氏名】 永井 稔

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市東 1 - 1 - 1 独立行政法人産業技術総
合研究所 つくばセンター内

【氏名】 谷川 民生

【特許出願人】

【持分】 075/100

【識別番号】 391012707

【氏名又は名称】 高エネルギー加速器研究機構長

【特許出願人】

【持分】 025/100

【識別番号】 301021533

【氏名又は名称】 独立行政法人産業技術総合研究所

【代理人】

【識別番号】 100110179

【弁理士】

【氏名又は名称】 光田 敦

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 微小物体の捕捉装置及び捕捉方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 基台と、

前記基台の所定位置に載置された液滴中の微小物体を、把持する把持機構と、
前記把持機構で把持された前記微小物体を捕捉するための捕捉機構と、
を具備することを特徴とする微小物体の捕捉装置。

【請求項 2】 基台と、

前記基台の所定位置に載置された液滴中の微小物体を、把持する把持機構と、
前記把持機構で把持された前記微小物体を捕捉するための捕捉機構と、
を具備し

前記捕捉機構は、前記微小物体を捕捉する捕捉手段と、前記捕捉手段を移動させる移動手段と、前記移動手段に前記捕捉手段を装着する装着手段と、
を含むことを特徴とする微小物体の捕捉装置。

【請求項 3】 基台と、

微小物体が含まれる液滴を前記基台の所定位置に載置する供給機構と、
前記基台の所定位置に載置された前記液滴中の前記微小物体を、把持する把持機構と、
前記把持機構で把持された前記微小物体を捕捉するための捕捉機構と、
を具備し

前記捕捉機構は、前記微小物体を捕捉する捕捉手段と、前記捕捉手段を移動させる移動手段と、前記移動手段に前記捕捉手段を装着する装着手段と、
を含むことを特徴とする微小物体の捕捉装置。

【請求項 4】 前記基台に、前記把持機構で把持され前記捕捉機構で捕捉された微小物体を、前記液滴中から離隔する昇降手段を設けることを特徴とする請求項 1 から 3 のいずれかに記載の微小物体の捕捉装置。

【請求項 5】 前記基台に、前記微小物体の捕捉状況を観察表示する手段を設けることを特徴とする請求項 1 から 4 のいずれかに記載の微小物体の捕捉装置。

。

【請求項 6】 微小物体が含まれる液滴を所定位置に載置する第 1 工程と、
前記液滴中の前記微小物体を把持する第 2 工程と、
把持された前記微小物体を捕捉する第 3 工程と、
捕捉された前記微小物体を前記液滴中から離隔する第 4 工程と、
を具備することを特徴とする微小物体の捕捉方法。

【請求項 7】 少なくとも前記第 2 工程から第 4 工程までを、観察表示する
第 5 工程を具備することを特徴とする請求項 6 記載の微小物体の捕捉方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

この発明は、バイオテクノロジー、医学、結晶構造解析、及び微細操作が必要な産業分野等で利用される微小物体の捕捉装置及び捕捉方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

近年、蛋白質等の結晶の構造や生化学的情報を得るため、X線による結晶構造解析が盛んに行われている。蛋白質結晶は、数 μ m程度の大きさの微小物体であり、このような微小物体についてX線結晶構造解析を行う場合、まず、液滴中で結晶を形成させる。そして、ループと呼ばれる可撓性を有する紐状の輪を用いて、形成された結晶を液滴中からループ内に捕捉する。このループ内に結晶を捕捉する作業は、ループ装填と呼ばれている。ループ装填後、結晶は、X線結晶回折実験に供され、X線結晶回折実験で得られたデータを基にデータ解析が行われる。

【0003】

上記のような一連の手順が踏まれるX線結晶構造解析において高スループットを目指すため、一部の手順、例えば、高分子の結晶化を行う方法の一つとして、少量の溶液で結晶化を可能にする方法等が研究されている。このような研究の従来技術として、高分子化合物を含む溶液の環境に応じて表面部分の正孔又は電子の濃度を制御できるよう価電子が制御された結晶成長方法及び結晶成長装置が開示されている（例えば、特許文献 1 参照）。

【0004】

しかし、他の手順、例えば、ループ内に結晶を捕捉するループ装填作業は、従来から手動で行われている。従来のループ装填作業を具体的に説明すると、まず、結晶が中に形成されている液滴を顕微鏡等のテーブル上に載置する。載置された液滴を人間が顕微鏡で観察しつつ、手動でこの液滴中にループを挿入する。ループは、例えば数 μ mの太さの繊維を紐状の輪として形成したもので、液滴中に形成されている結晶をループの輪の中（ループ内）に入れることが可能である。液滴中の結晶をループ内に入れることができたなら、そのままループを持ち上げる等して、ループを液滴から離隔する。すると、液体の表面張力により、結晶はループ内に保持されたまま捕捉（ループ装填）される。

【0005】

結晶が装填されたループは、その後さらに、凍るとアモルファス状になる液体中に浸けられる。この作業により、ループ内の結晶の周囲に残っている液体を、凍るとアモルファス状になる液体に置換する。この理由は、ループ内の結晶をX線結晶回折実験に供するため、液体窒素中に挿入するので、結晶の周囲の液体が凍ったときアモルファス状になることにより、結晶を壊さず、X線回折写真にも悪影響を与えないようにする等のためである。その後、ループ内の結晶をループごと液体窒素中に挿入して凍らせ、X線結晶回折実験に供する。

【0006】**【特許文献1】**

特開平10-007498号公報（第2頁、第12図）

【0007】**【発明が解決しようとする課題】**

しかしながら、上記従来技術では、手動で結晶のループ装填を行う場合、結晶が形成されている液滴中にループのみを挿入して結晶を捕捉する。この場合、液滴中の結晶の位置が安定せず、ループ内に結晶を入れようとしても、液滴の粘度が高いと結晶が動かなかつたり、粘度が低いと結晶が逃げやすく、結晶をループ内に装填することが難しい。加えて、ループ内に入れた結晶を液滴から離隔しようとしてループを動かす際に、結晶がループから外れてしまうことが度々起こり

、ループ装填の成功率が低い。したがって、ループ装填が成功するまで再度このループ装填作業を繰り返さなければならない。

【0008】

さらには、結晶がループ内に装填された後も、結晶の周囲に残っている液体を凍るとアモルファス状態になる液体に置換する際に、結晶がループから外れてしまうことがしばしば起こる。したがって、X線結晶回折実験に供されるまでに、結晶がループに装填されている状態を維持する率は極めて低くなってしまい、このため、再度ループ装填を行わなければならない、ループ装填の効率が悪い。

【0009】

また、蛋白質等の結晶構造解析の高スループット化を実現するためには、手順の一つである結晶のループ装填についても自動化して作業効率を高めることが不可欠である。

【0010】

本発明は、上記に鑑み、容易かつ確実に、効率よく蛋白質結晶等の微小物体のループ装填を行うことができる微小物体の捕捉装置及び捕捉方法を実現することを課題とするものである。

【0011】

【課題を解決するための手段】

本発明は上記課題を解決するために、基台と、前記基台の所定位置に載置された液滴中の微小物体を、把持する把持機構と、前記把持機構で把持された前記微小物体を捕捉するための捕捉機構と、を具備することを特徴とする微小物体の捕捉装置を提供する。

【0012】

また、本発明は、基台と、前記基台の所定位置に載置された液滴中の微小物体を、把持する把持機構と、前記把持機構で把持された前記微小物体を捕捉するための捕捉機構と、を具備し、前記捕捉機構は、前記微小物体を捕捉する捕捉手段と、前記捕捉手段を移動させる移動手段と、前記移動手段に前記捕捉手段を装着する装着手段と、を含むことを特徴とする微小物体の捕捉装置を提供する。

【0013】

また、本発明は、基台と、微小物体が含まれる液滴を前記基台の所定位置に載置する供給機構と、前記基台の所定位置に載置された前記液滴中の前記微小物体を、把持する把持機構と、前記把持機構で把持された前記微小物体を捕捉するための捕捉機構と、を具備し、前記捕捉機構は、前記微小物体を捕捉する捕捉手段と、前記捕捉手段を移動させる移動手段と、前記移動手段に前記捕捉手段を装着する装着手段と、を含むことを特徴とする微小物体の捕捉装置を提供する。

【0014】

前記基台に、前記把持機構で把持され前記捕捉機構で捕捉された微小物体を、前記液滴中から離隔する昇降手段を設けることが好ましい。

【0015】

前記基台に、前記微小物体の捕捉状況を観察表示する手段を設けることが好ましい。

【0016】

また、本発明は、微小物体が含まれる液滴を所定位置に載置する第1工程と、前記液滴中の前記微小物体を把持する第2工程と、把持された前記微小物体を捕捉する第3工程と、捕捉された前記微小物体を前記液滴中から離隔する第4工程と、を具備することを特徴とする微小物体の捕捉方法を提供する。

【0017】

少なくとも前記第2工程から第4工程までを、観察表示する第5工程を具備することが好ましい。

【0018】

【発明の実施の形態】

本発明に係る微小物体の捕捉装置及び捕捉方法の実施の形態を実施例に基づいて図面を参照して説明する。

本発明は、蛋白質結晶等の数 μm 程度の微小物体を捕捉する捕捉装置及び捕捉方法であるが、まず、本発明の基本原理について説明する。

【0019】

蛋白質の構造をX線回折実験により解析する場合、まず、蛋白質結晶を作成する必要がある、蛋白質結晶は液滴中で形成される。具体的には、液滴中に所定の

濃度の蛋白質を混ぜて、蛋白質結晶（以下、単に結晶ということもある。）を形成する。結晶を形成するときの液滴によって、液滴の粘度が決まってくる。結晶が形成されると、その結晶を含む液滴から結晶を捕捉する。X線回折実験に供するためである。

【0020】

図1は、本発明に係る微小物体の捕捉装置及び捕捉方法の基本原理を説明する図である。結晶1が含まれる液滴2は、基台3上の所定の位置に載置されている。液滴2は所定の濃度を有する。液滴2の近傍には、本発明の把持機構4と捕捉機構5とが示されている（図1（a））。把持機構4は、2本の細長い箸状の把持部材6を有し、把持部材6は先端に行くにつれて細長く形成される。把持部材6は、箸のような動きをして、結晶1を把持することができる。捕捉機構5の先端にはループ7が装着されている。ループ7は、例えば数 μ mの太さの繊維を紐状の輪として形成したものである。

【0021】

本発明では、把持機構4及び捕捉機構5を用いて、液滴2中の結晶1をループ7内に捕捉する。まず、把持部材6を液滴2中に挿入して、この把持部材6で結晶1を把持する。ここでいう把持には、把持部材6を結晶に軽く添える程度も含まれる。次に、ループ7を液滴2中に挿入し、把持部材6で把持されている結晶1をループ7の中8に入れる（図1（b））。結晶1は把持部材6で把持されているので、液滴2中で結晶1の位置を固定することができ、ループ7の中8に結晶1を容易に入れる（捕捉する）ことができる。

【0022】

次に、把持部材6で結晶1を把持しつつ、ループ7の中8に結晶1を入れた状態で、把持部材6、ループ7、及び結晶1を共に上方へ持ち上げる等して、液滴2中から離隔する。このとき、結晶1は把持部材6により把持されているので、液滴2中から動かされても、ループ7内に安定して保持される。さらに、結晶1の周囲に残った液体2aの表面張力により、結晶1はループ7内に保持される。（ループ装填される）（図1（c））。

【0023】

(実施例 1)

図 2 は、本発明に係る微小物体の捕捉装置及び捕捉方法の実施例を説明する上から見た平面図である。また、図 3 は、図 2 に示す微小物体の補足装置を部分的に示した模式的な側面図であり、図 4 は、図 2 に示す微小物体の補足装置を部分的に示した模式的な斜視図である。図 2 から図 4 を参照しつつ、本実施例の捕捉装置について説明する。

【0024】

この実施例の捕捉装置は、基台 13 と、微小物体の例として蛋白質等の結晶 11 が形成された液滴 12 を含む結晶化トレイ 14 を、基台 13 上の所定位置に載置するための供給機構 31 と、所定位置に載置された結晶化トレイ 14 内にある液滴 12 中の結晶 11 を把持する把持機構 51 と、結晶 11 を捕捉するための捕捉機構 81 と、捕捉された結晶 11 を液滴 12 から離隔する昇降手段である昇降装置 101 と、結晶 11 の捕捉状況を観察表示する手段である顕微鏡 111 及び表示装置 112 と、を含む。

【0025】

供給機構 31 は、結晶化トレイ供給装置 32 と、結晶化トレイ搬送装置 33 とから成る。結晶化トレイ供給装置 32 には、結晶 11 が入っている結晶化トレイ 14 が複数並べられている。結晶 11 は、結晶化トレイ 14 に形成された複数の凹所 14a 内に入れられた液滴 12 中で、予め形成される。

【0026】

結晶化トレイ搬送装置 33 は、関節 36 で接続されているリンクアーム 34 を有する。(図 2 に点線でリンクアーム 34 が回転移動している状態を示す。) さらに、リンクアーム 34 の先端には把持部 35 が設けられている。結晶化トレイ搬送装置 33 は、結晶化トレイ供給装置 32 に並べられている結晶化トレイ 14 を、把持部 35 により把持し、リンクアーム 34 により移動させ、基台 13 上の所定位置に載置する。

【0027】

昇降装置 101 は、基台 13 の中央付近に設けられる。昇降装置 101 は、例えば油圧機構により伸縮可能で、その頂部 101a が上下方向 (Z 方向) に移動

することができる。昇降装置 101 には、片持ち梁状の昇降台 101b が設けられており、頂部 101a の上下動に伴って、昇降台 101b も上下動する。基台 13 の、昇降台 101b が位置している場所には、孔（図示せず）が開けられており、昇降台 101b 上に載置された結晶化トレイ 14 内を、後述する顕微鏡 111 で基台 13 の下方から観察可能である。本実施例では、この昇降台 101b が、結晶化トレイ 14 を載置する基台 13 上の所定位置である。

【0028】

図 2 から図 4 では、結晶化トレイ 14 が昇降台 101b 上に載置されている状態が示されている。但し、図 3 においては、結晶化トレイ 14 を省略し、捕捉対象となっている液滴 12 及び液滴 12 の結晶 11 のみが表示されている。

【0029】

結晶 11 を把持する把持機構 51 は、基台 13 上に設けられる。把持機構 51 は、x y z ステージ 53 と x y z ステージ 53 上に設置された把持装置 52 とで構成される。x y z ステージ 53 は、把持装置 52 を移動させる移動手段であり、x ステージ 53a と、y ステージ 53b と、z ステージ 53c とから成る。z ステージ 53c は、例えば油圧機構により伸縮可能で、z ステージ 53c の頂部が上下方向（z 方向、図 4 に矢印 z1 で示す方向）に移動可能である。x ステージ 53a は、z ステージ 53c の頂部に設けられ、リニアベアリング等により x 方向（図 4 に矢印 x1 で示す方向）に移動可能である。y ステージ 53b は、x ステージ 53a 上に設けられ、リニアベアリング等により y 方向（x 方向及び z 方向に対して垂直方向であって図 4 に矢印 y1 で示す方向）に移動可能である。

【0030】

把持装置 52 には、2 本の細長い箸状の第 1 指片 56a 及び第 2 指片 56b を有する把持部材 56 が設けられている。把持装置 52 は、第 1 指片 56a 及び第 2 指片 56b をそれぞれ駆動する上部平行機構と、下部平行機構（いずれも図示せず）とを備える。この上部平行機構には主として微小な相對運動を生成させ、下部平行機構には主として広い作業空間に対応する位置決めを分担させることにより、第 1 指片 56a 及び第 2 指片 56b 相互の微小な相對運

動を行わせて、対象物を容易にハンドリングする。この把持装置 52 は、公知技術（例えば特許第 2560262 号公報参照）により実現される。

【0031】

上記の把持機構 51 を用いて、x y z ステージ 53 により、昇降台 101 b 上に載置された結晶化トレイ 14 の位置に、把持装置 52 の把持部材 56 を移動させ、把持部材 56 により、結晶化トレイ 14 内の液滴 12 中で結晶 11 を把持する。

【0032】

結晶 11 を捕捉するための捕捉機構 81 は、結晶 11 の捕捉手段である捕捉部材 82 と、移動手段である x y z ステージ 83 と、装着手段であるループ搬送装置 84 とで構成される。捕捉部材 82 は、棒状の部材 82 a に土台 82 b が設けられると共に、土台 82 b の下部に装着部 82 c が設けられ、さらに、捕捉部材 82 の先端にループ 17 が設けられているものである。ループ 17 は、可撓性を有する紐状の輪として形成されたものであり、レイヨン等の材料で形成される。なお、捕捉部材 82 全体がループと総称されることもあるが、本明細書では、紐状の輪として形成された部分をループ 17 という。このループ 17 を結晶化トレイ 14 の液滴 12 中に挿入し、液滴 12 中で把持部材 56 により把持された結晶 11 をループ 17 の輪の中に入れて、結晶 11 を捕捉する。

【0033】

x y z ステージ 83 は、捕捉部材 82 を移動させる移動手段であり、x y z ステージ 53 と同様に、x ステージ 83 a と、y ステージ 83 b と、z ステージ 83 c とから成る。つまり、z ステージ 83 c は、油圧機構等により伸縮可能で、その頂部が z 方向（図 4 の矢印 z 2 方向）に移動可能であり、z ステージ 83 c の頂部に設けられた x ステージ 83 a は、リニアベアリング等により x 方向（図 4 の矢印 x 2 方向）に移動可能である。また、x ステージ 83 a 上に設けられた y ステージ 83 b は、リニアベアリング等により y 方向（図 4 の矢印 y 2 方向）に移動可能である。

【0034】

x y z ステージ 83 上には、装着された捕捉部材 82 を保持するループホルダ

ー 85 が設けられており、捕捉部材 82 の装着部 82c がこのループホルダー 85 の先端 85a に装着されることにより、捕捉部材 82 がループホルダー 85 に保持される。

【0035】

結晶 11 をループ装填する際には、x y z ステージ 83 を移動操作して、捕捉部材 82 の先端に取り付けられているループ 1 内に、液滴 12 中の結晶 11 を入れる（捕捉する）。したがって、x y z ステージ 83 は、捕捉部材 82 で液滴 12 中の結晶 11 を捕捉できる程度の位置決め精度を有する。

【0036】

ループ搬送装置 84 は、ループ供給装置 90 に並べられている捕捉部材 82 を、x y z ステージ 83 の位置まで搬送して、x y z ステージ 83 上のループホルダー 85 に装着する装着手段である。ループ供給装置 90 には、さまざまな大きさのループ 17 を有する捕捉部材 82 が複数並べられている。

【0037】

ループ搬送装置 84 は、既に述べた結晶化トレイ搬送装置 33 と同様に、関節 96 で接続されているリンクアーム 94 を有する。（図 2 に点線でリンクアーム 94 が回転移動している状態を示す。）リンクアーム 94 の先端には、把持部 95 が設けられている。ループ搬送装置 84 は、把持部 95 により、ループ供給装置 90 から、結晶 11 の大きさに合った適切な大きさのループ 17 を有する捕捉部材 82 を把持し、リンクアーム 94 を回転させて、x y z ステージ 83 位置まで搬送し、ループホルダー 85 の先端 85a に装着する。

【0038】

このようなループ搬送装置 84 の動きは、前述した x y z ステージ 83 の動きに比べて、ループ 17 の輪の中に液滴 12 中の結晶 11 を入れる程度の位置決め精度までは要求されない。ループ搬送装置 84 は、捕捉部材 82 を x y z ステージ 83 上のループホルダー 85 に速やかに装着する役目を有すれば足りるからである。

【0039】

ループ搬送装置 84 と、x y z ステージ 83 とを併用することで、結晶 11 の

ループ装填を速やかに、かつ、精度良く行うことができ、ループ装填の効率を向上させることができる。

【0040】

なお、ループ搬送装置 84 自体の位置決め精度を x y z ステージ 83 の位置決め精度の程度まで高めた場合、ループ搬送装置 84 が把持した捕捉部材 82 により、直接、液滴 12 中の結晶 11 を捕捉することが可能である。この場合、x y z ステージ 83 は、用いなくてもよくなり、捕捉機構は、装着手段であるループ搬送装置 84 と捕捉手段である捕捉部材 82 とで構成されることとなる。

【0041】

なお、ループ搬送装置 84 の近くには、液体窒素が入れられた容器 130 が載置されている。この容器 130 は、ループ 17 に結晶 11 が装填された後の捕捉部材 82 を、ループ搬送装置 84 で再び把持して搬送し、ループ 17 ごと容器 130 内の液体窒素に浸けて、結晶 11 を凍らせるためのものである。

【0042】

基台 13 の下方には、顕微鏡 111 及び表示装置 112 が設けられている。顕微鏡 111 及び表示装置 112 は、結晶 11 がループ 17 により捕捉される捕捉状況を観察表示する手段である。顕微鏡 111 には、CCD 等の撮像素子が接続されており、結晶 11 の捕捉状況を、例えば液滴 12 の下方から観察するため撮影してコンピュータ 113 の表示装置 112 に表示させることができる。また、人間が、直接、顕微鏡 111 を覗いて、結晶 11 や結晶 11 の捕捉状況を観察することもできる。

【0043】

観察対象となる液滴 12 は、図 3 に示されるように、その表面が表面張力により丸くなる一方、結晶化トレイ 14（図 3 では省略されている）上に載置されている液滴 12 の底面は平らである。このため、結晶 11 の捕捉状況を、液滴 12 の下方から観察することにより、表面張力の影響を避けることができ、観察画像が歪まずに、精度良く観察することができる。

【0044】

本実施例では、液滴 12 の下方から結晶 11 の捕捉状況を観察表示するため、

例えば、昇降台 101b 及び結晶化トレイ 14 は透明の部材で形成される。また、先に述べたように、昇降台 101b が位置する基台 13 の部分には、孔が開けられているので、基台 13 の下方から液滴 12 を観察することができる。

【0045】

なお、基台 13 の上方には、把持装置 52 と捕捉部材 82 とにより結晶 11 を捕捉する際に、結晶化トレイ 14 を照らして作業の手元を明るくし、観察し易いようにするための照明光源 120 が設けられている。

【0046】

少なくとも上記把持機構 51、捕捉機構 81、昇降装置 101、及び、顕微鏡 111 は、コンピュータ 113 に接続されており、結晶 11 を捕捉するタイミング、及び観察表示するタイミングを制御することができる。

【0047】

本実施例では、昇降装置 101 は、z 方向のみ移動可能としたが、x y z ステージ 53、83 と同様に、x y z 方向に移動可能な構成としてもよい。この場合、昇降装置 101 を移動させることにより、結晶化トレイ 14 内で捕捉対象となる結晶 11 を顕微鏡 111 の視野の中心に容易に持ってくることができる。

【0048】

(作用)

次に、本実施例の捕捉装置の作用について説明する。結晶 11 が含まれる液滴 12 が入った結晶化トレイ 14 が複数並べられている結晶化トレイ供給装置 32 から、ループ装填の対象となる結晶化トレイ 14 を結晶化トレイ搬送装置 34 により搬送して、昇降台 101b 上に載置する（第 1 工程）。

【0049】

そして、人間が顕微鏡 111 で、載置された結晶化トレイ 14 内の結晶 11 を観察し、結晶 11 の大きさを把握して、結晶 11 の大きさに合った適切な大きさのループ 17 を決める。なお、本実施例では、人間が結晶 11 を観察してループ 17 の大きさを決めているが、顕微鏡 111 で観察された結晶 11 の大きさをコンピュータ 113 により自動的に判断してループ 17 の大きさを決めることにしてもよい。

【0050】

次に、把持機構 51 の x y z ステージ 53 により、載置された結晶化トレイ 14 上に把持装置 52 を移動させ、把持部材 56 で結晶化トレイ 14 内にある液滴 12 中の結晶 11 を把持する（第 2 工程）。結晶 11 を把持するとき、結晶 11 を把持部材 56 で必ずしも完全に把持している必要はなく、結晶 11 に把持部材 56 を軽く添える程度でもよい。

【0051】

一方、ループ供給装置 90 に並べられている複数の捕捉部材 82 のうち、結晶 11 の大きさに合わせて決められたループ 17 を有する捕捉部材 82 を、ループ搬送装置 84 により把持して搬送し、x y z ステージ 83 上のループホルダー 85 に捕捉部材 82 を装着する。その後、x y z ステージ 83 を移動させて、把持部材 56 で把持されている結晶 11 を、捕捉部材 82 のループ 17 の輪の中に入れて捕捉する（第 3 工程）。結晶 11 は把持部材 56 により把持されているので、液滴 12 中で結晶 11 の位置が固定されており、容易にループ 17 内に結晶 11 を捕捉することができる。

【0052】

液滴 12 中の結晶 11 を把持部材 56 により把持し、かつループ 17 内により捕捉した状態のまま、昇降装置 101 を下方に移動させることにより昇降台 101b を下方に移動させる。又は、ループ 17 内に捕獲された液滴 12 中の結晶 11 から把持部材 56 を移動させて離れた後、残されたループ 17 内に結晶 11 が捕獲されている状態で、昇降台 101b を下方に移動させてもよい。

【0053】

このように、昇降台 101b を下方に移動させることにより、液滴 12 が昇降台 101b 上に載置された結晶化トレイ 14 と共に下方に移動する結果、液滴 12 中から結晶 11 が離隔される（第 4 工程）。ループ 17 内（ループ 17 の輪の中）の結晶 11 は、結晶 11 の周りに残った液滴の表面張力により、ループ 17 内にそのまま保持される。こうして、結晶 11 のループ装填が完了する。

【0054】

昇降装置 101 を用いれば、結晶 11 を捕獲した捕捉部材 82 及び把持装置 5

2は動かす必要がなく、昇降装置101を下方へ移動させるという簡単な操作で、結晶11を液滴12中から離隔することができる。

【0055】

昇降台101bを下方に移動させて、結晶11を捕獲したループ17を液滴12中から離隔する際、液滴12中の結晶11は、必ずしもループ17内の上方に位置している必要はなく、ループ17内の下方に位置していてもよい。液滴12の表面張力により結晶11がループ17内に保持されたまま、液滴12中から離隔することができるからである。

【0056】

本実施例では、昇降台101bを下方に移動させることにより、液滴12を下方に移動させて、ループ17内の結晶11を液滴12から離隔することとしている。一方、昇降台101bの位置はそのまま移動させずに、xyzステージ53、83を用いて、ループ17内に結晶11を捕捉した捕捉部材82及び把持部材56を上方へ移動させることにより、液滴12中から結晶11を離隔することにしてもよい。

【0057】

上述した少なくとも第2工程から第4工程まで、つまり、載置された結晶化トレイ14内の結晶11及び結晶11がループ装填されるまでの捕捉状況は、基台13の下方に設けられている顕微鏡111により、例えば結晶11が含まれる液滴12の下方から観察できる。さらには、CCD等の撮像素子を介してコンピュータ113の表示装置112で表示できる。

【0058】

なお、本実施例では、結晶11がループ装填される捕捉状況を液滴12の下方から観察したが、結晶11のこの観察方向には限られず、例えば液滴12の上方から結晶11の捕捉状況を観察することにしてもよい。

【0059】

また、結晶11の捕捉状況を観察表示する手段として、顕微鏡111及び表示装置112を設けたが、表示装置111を設けず、顕微鏡111のみを用いることにしてもよい。

【 0 0 6 0 】

上記実施例によれば、結晶 1 1 のループ装填の自動化によりループ装填を効率よく行うことができると共に、結晶 1 1 をループ 1 7 内に容易かつ確実に装填することができるため、ループ装填の成功率を高めることができる。

【 0 0 6 1 】

以上、本発明に係る微小物体の捕捉装置及び捕捉方法の実施形態を実施例に基づいて説明したが、本発明は特にこのような実施例に限定されることなく、特許請求の範囲記載の技術的事項の範囲内でいろいろな実施例があることはいうまでもない。

【 0 0 6 2 】**【発明の効果】**

以上の構成から成る本発明に係る微小物体の捕捉装置及び捕捉方法によると、容易かつ確実に、効率よく蛋白質結晶等の微小物体のループ装填を行うことができ、蛋白質結晶解析のスループットを高めることができる。

【図面の簡単な説明】**【図 1】**

本発明の装置及び方法の基本原理を説明する図である。

【図 2】

本発明に係る微小物体の捕捉装置及び捕捉方法の実施例を説明する上から見た平面図である。

【図 3】

図 1 に示す微小物体の補足装置を部分的に示した模式的な側面図である。

【図 4】

図 1 に示す微小物体の補足装置を部分的に示した斜視図である。

【符号の説明】

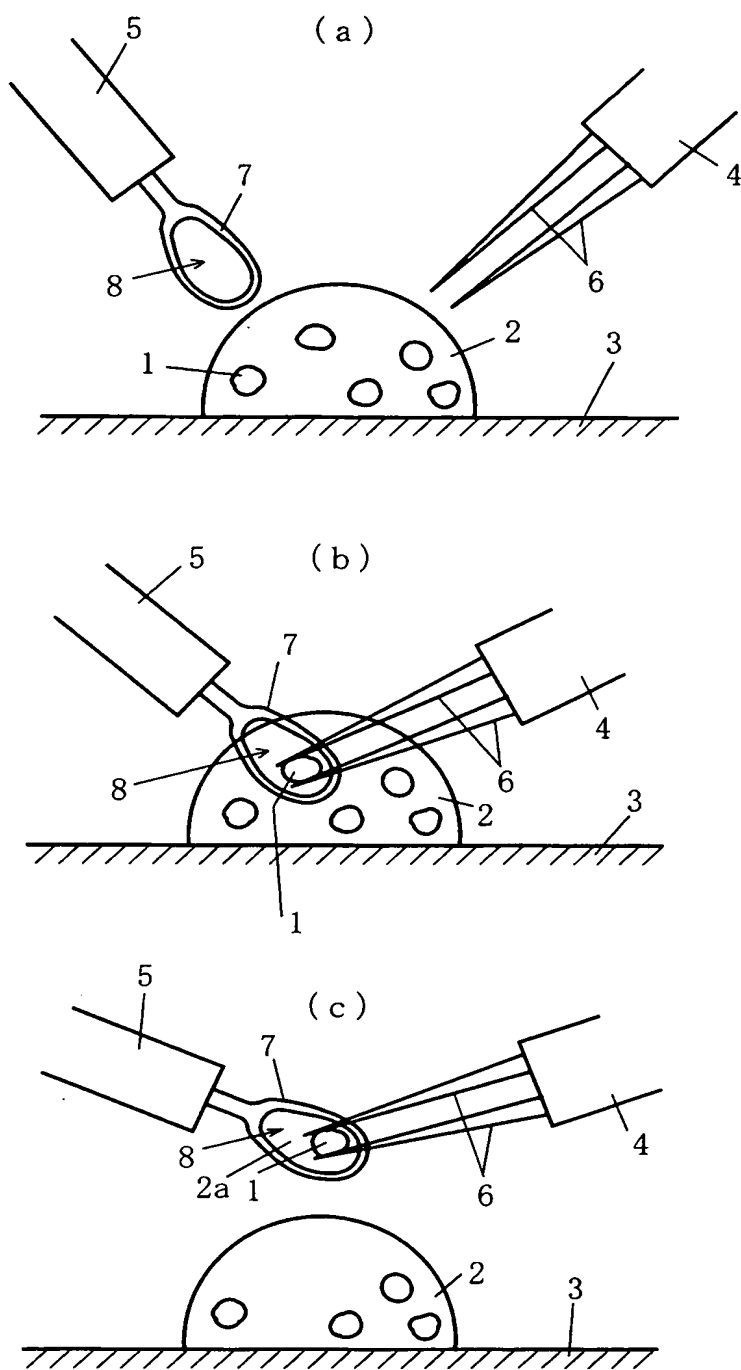
- 1、1 1 結晶
- 2、1 2 液滴
- 2 a 液体
- 3、1 3 基台

- 4、5 1 把持機構
- 5、8 1 捕捉機構
- 6、5 6 把持部材
- 7、1 7 ループ
- 8 ループの中
- 1 4 結晶化トレイ
- 1 4 a 凹所
- 3 1 供給機構
- 3 2 結晶化トレイ供給装置
- 3 3 結晶化トレイ搬送装置
- 3 6、9 6 関節
- 3 4、9 4 リンクアーム
- 3 5、9 5 把持部
- 5 1 把持機構
- 5 2 把持装置
- 5 3、8 3 x y z ステージ
- 5 3 a、8 3 a x ステージ
- 5 3 b、8 3 b y ステージ
- 5 3 c、8 3 c z ステージ
- 5 6 a 第 1 指片
- 5 6 b 第 2 指片
- 8 1 捕捉機構
- 8 2 捕捉部材
- 8 2 a 棒状の部材
- 8 2 b 土台
- 8 2 c 装着部
- 8 4 ループ搬送装置
- 8 5 ループホルダー
- 8 5 a 先端

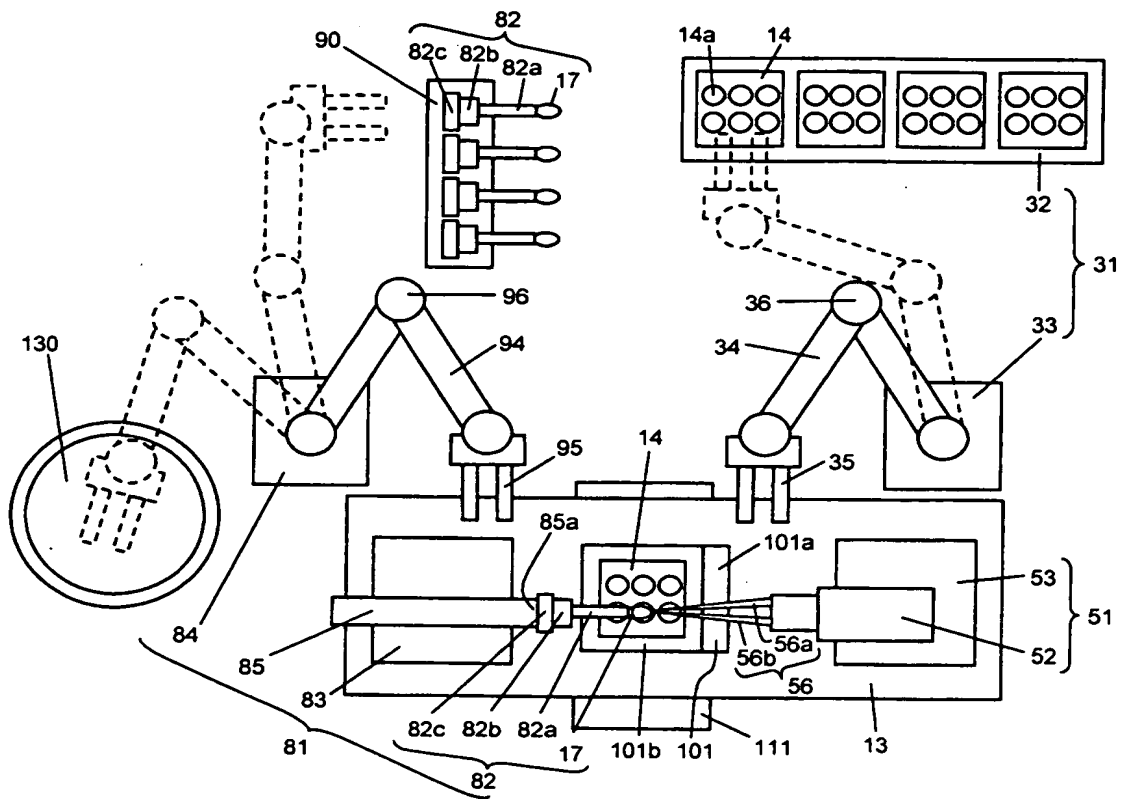
- 9 0 ループ供給装置
- 1 0 1 昇降装置
- 1 0 1 a 頂部
- 1 0 1 b 昇降台
- 1 1 1 顕微鏡
- 1 1 2 表示装置
- 1 1 3 コンピュータ
- 1 2 0 照明光源
- 1 3 0 容器

【書類名】 図面

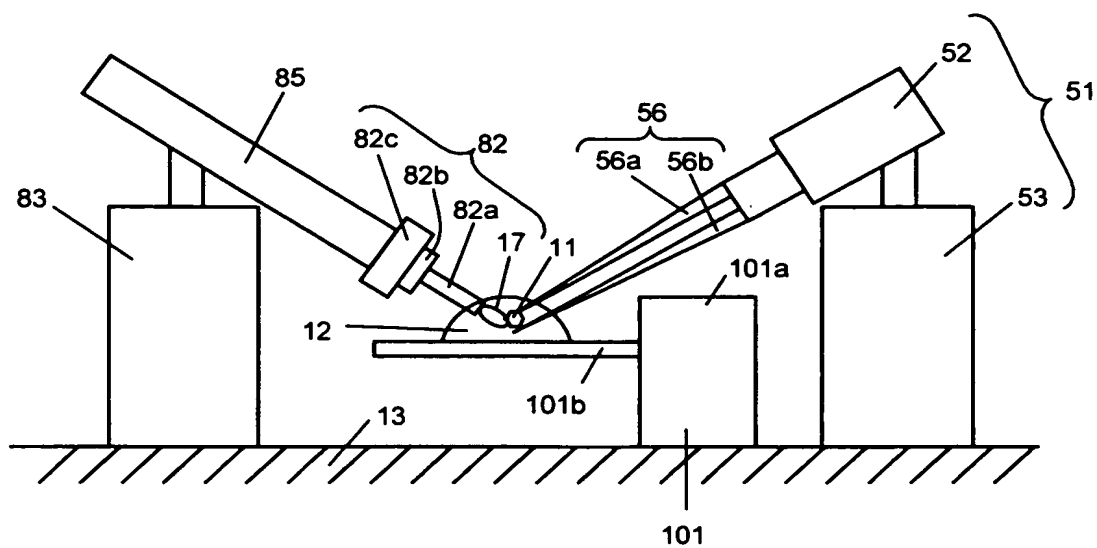
【図 1】



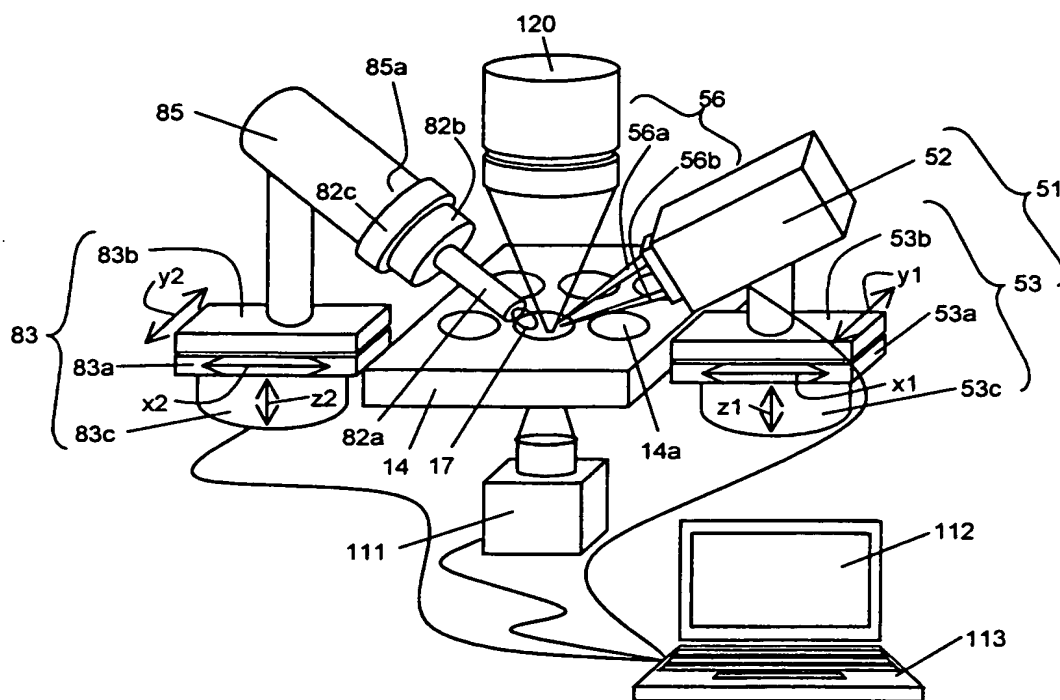
【図 2】



【図 3】



【図 4】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 容易かつ確実に、効率よく蛋白質結晶等の微小物体のループ装填を行うことができる微小物体の捕捉装置及び捕捉方法を実現する。

【解決手段】 捕捉装置では、基台 3 の所定位置に載置された液滴 2 中の結晶 1 を把持機構 4 で把持し、把持機構 4 で把持された結晶 1 を捕捉機構 5 で捕捉し、捕捉された結晶 1 を液滴 2 中から離隔する。

【選択図】 図 1

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 3 - 1 1 6 3 6 2
受付番号	5 0 3 0 0 6 5 9 8 2 5
書類名	特許願
担当官	吉野 幸代 4 2 4 3
作成日	平成 1 5 年 4 月 2 5 日

＜認定情報・付加情報＞

【提出日】 平成15年 4月21日

次頁無

特 願 2 0 0 3 - 1 1 6 3 6 2

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[3 9 1 0 1 2 7 0 7]

1. 変更年月日

1 9 9 7 年 5 月 2 2 日

[変更理由]

名称変更

住 所

茨城県つくば市大穂1番地1

氏 名

高エネルギー加速器研究機構長

特願 2 0 0 3 - 1 1 6 3 6 2

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[3 0 1 0 2 1 5 3 3]

1. 変更年月日

2 0 0 1 年 4 月 2 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都千代田区霞が関 1 - 3 - 1

氏 名

独立行政法人産業技術総合研究所